

Title	膀胱腫瘍に対するcarboquoneの膀胱内注入療法 - 組織学的ならびに電子顕微鏡的検討 -
Author(s)	和志田, 裕人; 上田, 公介; 渡辺, 秀輝; 渡, 仲三
Citation	泌尿器科紀要 (1977), 23(6): 567-583
Issue Date	1977-08
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/122117">http://hdl.handle.net/2433/122117</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 膀胱腫瘍に対する carboquone の膀胱内注入療法

一組織学的ならびに電子顕微鏡的検討一

愛知県厚生連更生病院泌尿器科（医長：和志田裕人）

和 志 田 裕 人

上 田 公 介

渡 辺 秀 輝

名古屋市立大学医学部第一解剖学教室（主任：渡 伸三教授）

渡 伸 三

INTRAVESICAL INSTILLATION OF CARBOQUONE FOR THE  
TREATMENT OF THE URINARY BLADDER TUMOR

Hiroto WASHIDA, Kosuke UEDA and Hideki WATANABE

*From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital, Japan**(Chief : H. Washida, M. D.)*

Nakazo WATARI

*(From the 1st Department of Anatomy, Nagoya City University Medical School, Japan**(Director : Prof. N. Watari, M. D.)*

Seven patients were treated by instillation of carboquone (CQ) into the bladder. Ten milligrams of CQ dissolved in 50 ml of sterile water were administered twice a week to the total amount of 100mg of CQ.

The curative effect of CQ was evaluated by cystoscopy, pathology and electron microscopy. CQ was estimated to be excellent when the tumor completely disappeared. When the size of the tumor reduced, it was judged as moderately effective, and when no shrinkage or increase in size was observed, it was regarded as non-effective.

In the clinical evaluation according to above criteria, it was summarized that excellently effective in 2 cases, moderately effective in 3 cases, and non-effective in 1 case.

Frequent urination was observed as a side effect only in one patient.

In the pathological observations, one case changed into necrotic tissues and the tumor cells of 3 cases were shed off or degenerated following the administration of CQ.

Concerning the electron microscopic observations, the tumor cell nucleus turned to have the smooth outline without any pseudonuclear inclusions or nuclear bodies, and the number of lysosomes within the cytoplasm decreased following the CQ treatment.

## 緒 言

膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法は、Mitomycin C (MMC) と thio-TEPA が代表的なものであり、主として非浸潤性、low grade の腫瘍に対しておこなわれ

ることが多い<sup>1)</sup>。今回われわれは最近新しく合成されたアルキル化剤の一種である carboquone (以下 CQ と略す) を膀胱内注入療法に使用して、その効果を膀胱鏡的、病理組織学的に検討し、さらにこの一部は電子顕微鏡的検索を加えたので報告する。

### 対象および方法

対象は膀胱癌と診断された男子6例（1例は膀胱癌再発）である。投与方法は、1回量として CQ 10mg を希釈用液 50 ml（リン酸水素ナトリウム 393 mg, リン酸二水素ナトリウム 89 mg を含む）にて溶解し、膀胱内へ注入した。それを週2回の割合で5週間、計10回（CQ 総量 100 mg）投与をおこない、1クールとした。

治療効果をみるために投与前後に経尿道的に腫瘍の一部を採取し、病理学的ならびに電子顕微鏡的に検討した。病理組織標本は H-E 染色をおこない観察した。電子顕微鏡用標本は、3% glutaraldehyde と 1.0% osmic acid で二重固定後、ethanol にて脱水、Epon 812 に包埋し、超薄切片を作製し、飽和水性ウラニー

ルおよび酢酸鉛で二重染色ののち、日立 HS-7 型および Hu-12 型電子顕微鏡で観察した。組織学的診断の grade は Broders の分類<sup>2)</sup>に従った。効果判定の定義としては、著効とは膀胱鏡的に腫瘍が消失し、病理組織学的には壊死組織であったもの、有効とは腫瘍の縮小のみられたもの、あるいは病理組織学的に腫瘍部分の脱落壊死のみられたもの、無効とは膀胱鏡的ならびに病理組織学的に変化のなかったものであり、判定不能とは膀胱鏡的ならびに病理組織学的に効果判定をつけえなかったものとした。またいずれの症例も1クール CQ 100 mg にて膀胱内注入療法を中止した。

### 成 績

7例の治療効果を Table 1 と Table 2 にまとめたが、以下代表的な症例についてしるす。

Table 1. Effects of CQ on bladder tumor

case	age(y.o.)	sex	pathological diagnosis	dosage of CQ	result	side effect	remark
1	41	male	PTCC Grade 1	100 mg	excellent	negative	primary
2	65	"	PTCC Grade 2	"	good	"	recurrent
3	70	"	PTCC Grade 1	"	good	pollakiuria	primary
4	54	"	PTCC Grade 2	"	excellent	negative	"
5	72	"	PTCC Grade 2	"	good	"	"
6	50	"	PTCC Grade 4	"	obscure	"	"
7	59	"	PTCC Grade 1	"	fair	"	"

PTCC: papillary transitional cell carcinoma

Table 2.

#### Transitional Cell Carcinoma

	Grade I	Grade II	Grade III	Total
Excellent	1	1	0	2
Good	1	2	0	3
Fair	1	0	0	1
Obscure	0	0	1	1
Total (cases)	3	3	1	7

症例1 桜○垂 男子 41歳 (Fig. 1, 2, Photo 1, 2 参照)

症例2 星○正 男子 65歳

患者は1972年3月に血尿を主訴として当科を受診し、膀胱腫瘍との診断で1972年3月24日膀胱部分切除術を受けた。その後1972年6月に再発し、経尿道的電気焼灼術を受けたのを初めとして、1972年11月、1973年1月、1973年2月、1974年1月、1974年10月と計6回経

尿道的電気焼灼術を受けたが、1975年7月に再発した。膀胱鏡で検索したところ膀胱底部に非有茎性の小指頭大、乳頭状腫瘍2コを認めた (Fig. 3)。そのさいえられた生検像では papillary transitional cell carcinoma (以下 PTCC と略す) Grade II であった (Photo 3)。1975年7月24日に水圧療法を施行したが効果がみられなかったため、同年8月20日より9月10日までの間に CQ 100 mg (1クール) を膀胱内に注入した。

注入後の膀胱鏡検査では、Fig. 4 に示したように腫瘍は壊死に陥っていたが、そのときえられた生検の病理組織像では、腫瘍上皮の脱落がみられたが、腫瘍細胞が残存していた (Photo 4) ので効果判定を有効とした。注入前後の末梢血液所見では白血球減少、血小板減少などの所見はなく、また膀胱刺激症状もなんら認められなかった。残存腫瘍に対して電気焼灼術をおこない、患者は1975年10月に退院し、外来で経過観察中であるが、退院後1年5ヵ月現在再発はみえていない。

Fig. 1.

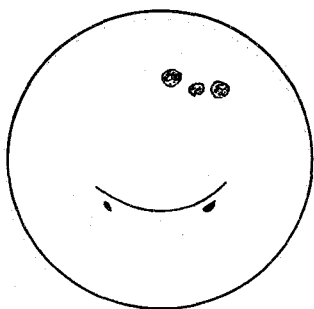


Fig. 2.

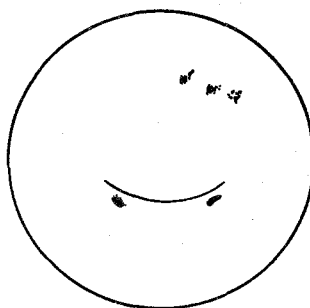


Fig. 3.

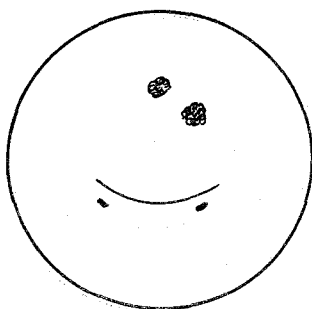


Fig. 4.

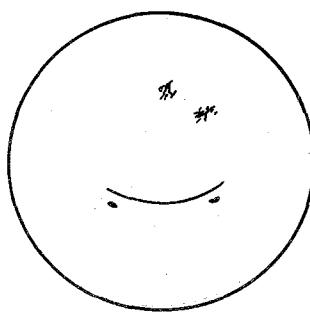


Fig. 5.

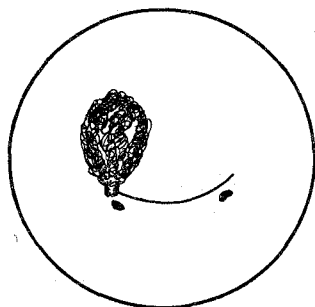
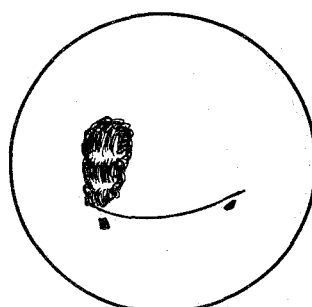


Fig. 6.



- Fig. 1. Cystoscopic appearance from the case 1. Before the CQ-treatment. Three of non-pedunculated papillomatous tumors were seen at the fundus.
- Fig. 2. Cystoscopic appearance from the same case of Fig. 1. Following the CQ-treatment. Three tumors appeared to be almost necrotized.
- Fig. 3. Cystoscopic appearance from the case 2. Before the CQ-treatment. Two of non-pedunculated papillomatous tumors were seen at the fundus.
- Fig. 4. Cystoscopic appearance from the same case of Fig. 3. Following the CQ-treatment. Two tumors appeared to be almost necrotized.
- Fig. 5. Cystoscopic appearance from the case 3. Before the CQ-treatment. A pedunculated papillomatous tumor was seen near the right ureteral orifice.
- Fig. 6. Cystoscopic appearance from the same case of Fig. 5. Following the CQ-treatment. A pedunculated papillomatous tumor was seen near the left ureteral orifice.



Fig. 7.

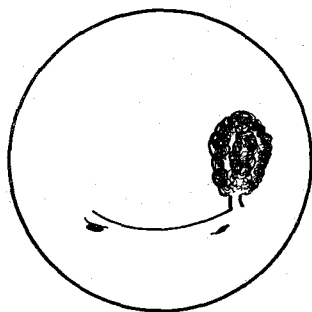


Fig. 8.

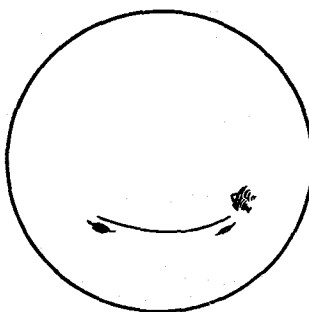


Fig. 9.

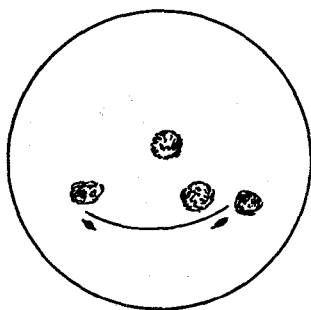


Fig. 10.

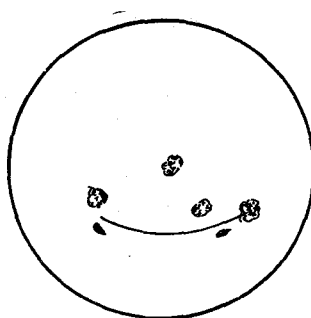


Fig. 11.

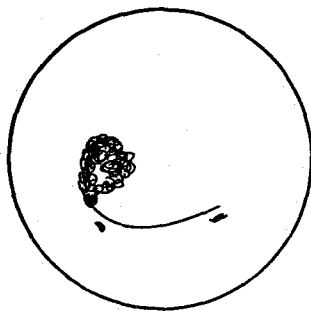


Fig. 12.

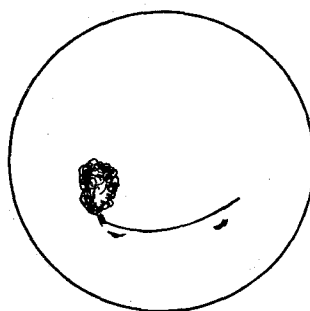


Fig. 7. Cystoscopic appearance from the case 4. Before the CQ-treatment. A pedunculated papillomatous tumor was seen near the left ureteral orifice.

Fig. 8. Cystoscopic appearance from the same case of Fig. 7. Following the CQ-treatment. The tumor was not seen.

Fig. 9. Cystoscopic appearance from the case 5. Before the CQ-treatment. Four of non-pedunculated papillomatous tumors were seen at the fundus.

Fig. 10. Cystoscopic appearance from the same case of Fig. 9. Following the CQ-treatment. All the tumors reduced to the smaller size.

Fig. 11. Cystoscopic appearance from the case 7. Before the CQ-treatment. A pedunculated papillomatous tumor was seen near the right ureteral orifice.

Fig. 12. Cystoscopic appearance from the same case of Fig. 11. Following the CQ-treatment. The tumor showed no change.

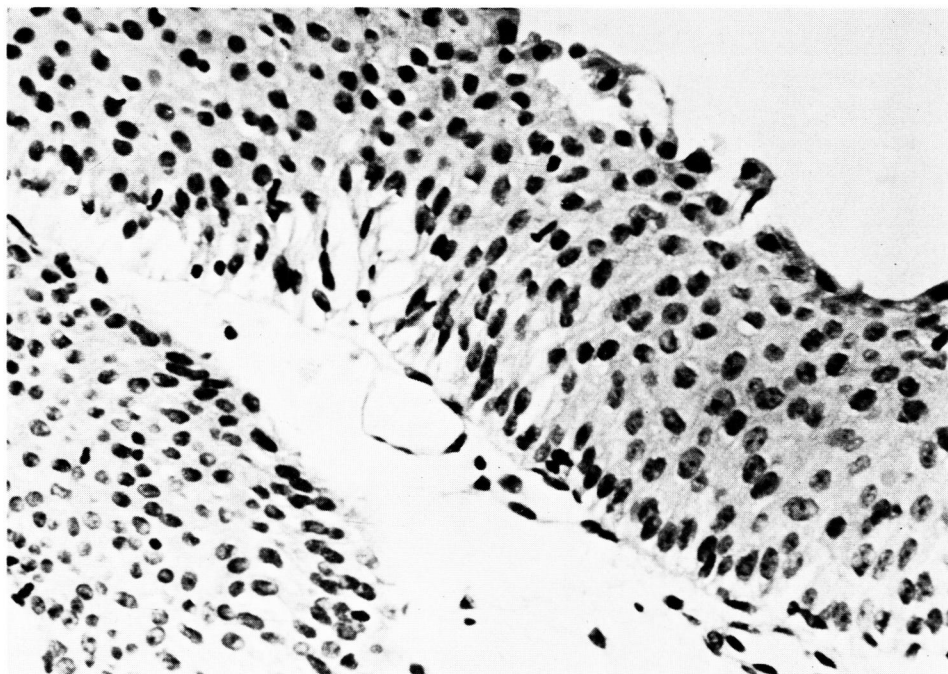


Photo 1. Photomicrograph from the case 1. Before the CQ-treatment. The tumor consists of a papillomatous proliferation of slightly atypical transitional epithelium. (PTCC Grade I).

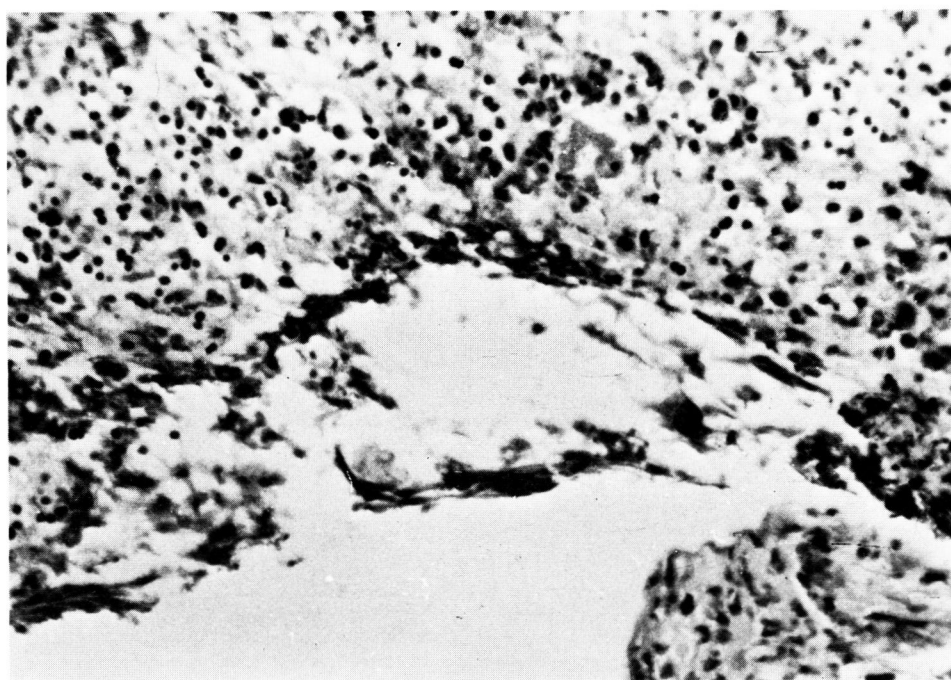


Photo 2. Photomicrograph from the same case of Photo 1. Following the CQ treatment. Specimen consists of a necrotic tissue with a numerous leukocytic infiltration.

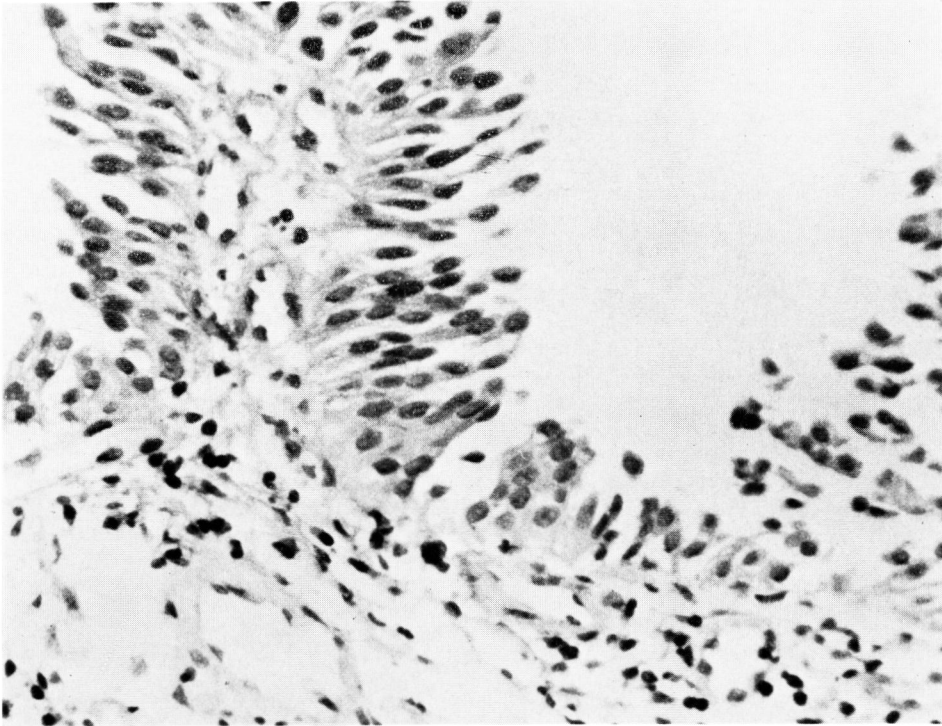


Photo 3. Photomicrograph from the case 2. Before the CQ treatment. Mucosal surface of the specimen is covered by atypical transitional epithelium with large hyperchromatic nuclei. (PTCC Grade II)

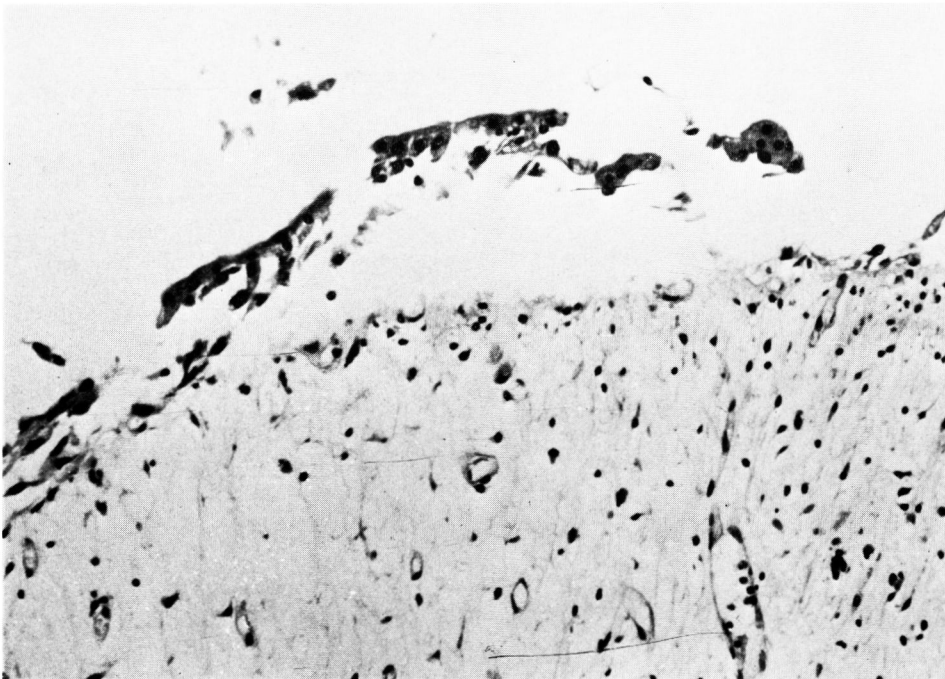


Photo 4. Photomicrograph from the same case of Photo 3. Following the CQ-treatment. Mucosal surface of the specimen has been largely eroded. Remaining epithelium consists of atypical transitional epithelium with large hyperchromatic nuclei. (PTCC Grade II)

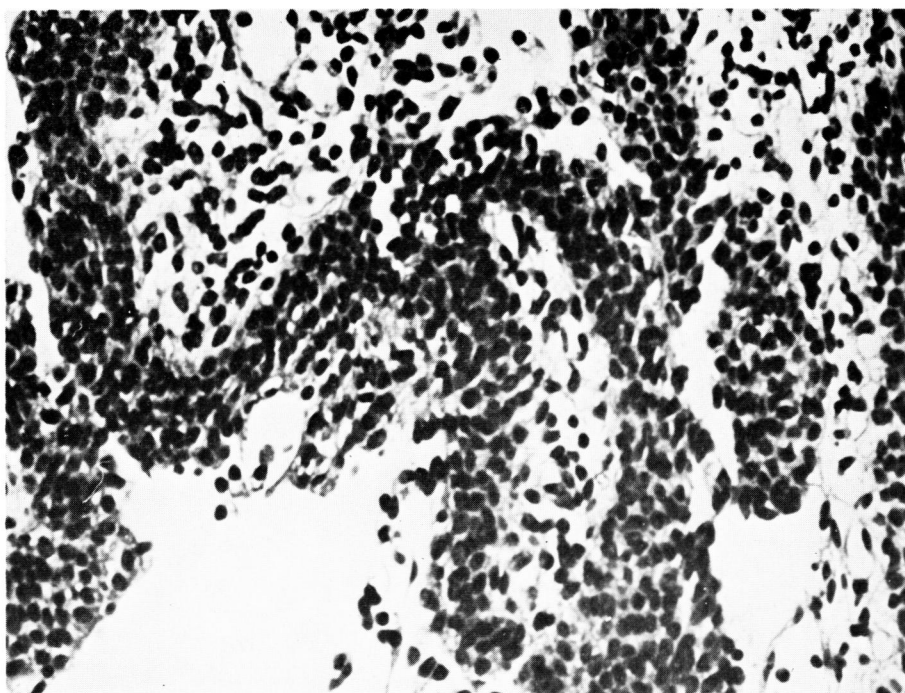


Photo 5. Photomicrograph from the case 3. Before the CQ-treatment. Specimen consists of a papillomatous proliferation of slightly atypical transitional epithelium. (PTCC Grade I)

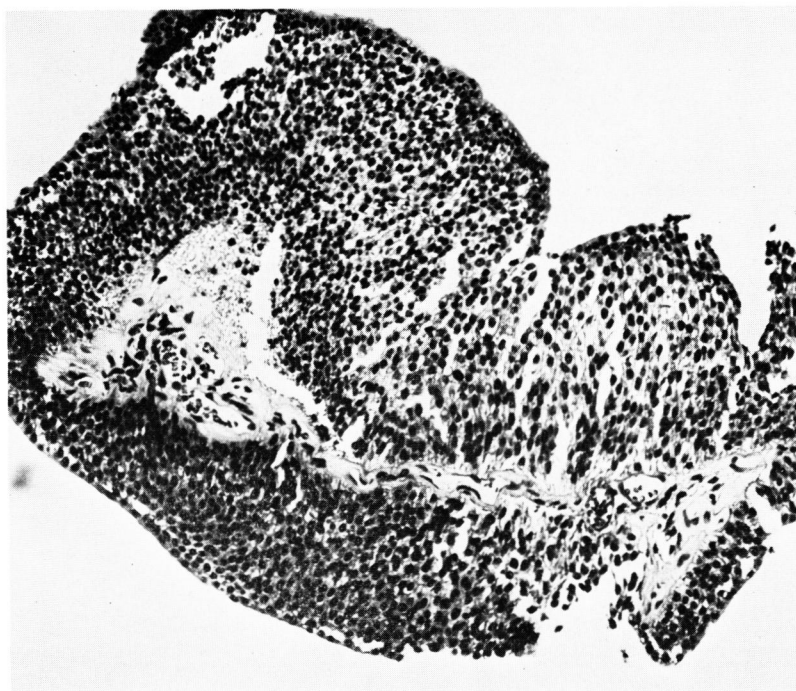


Photo 6. Photomicrograph from the same case of Photo 5. Following the CQ-treatment. The tumor consists of a papillomatous proliferation of slightly typical transitional epithelium. The stroma is composed of slender, vascular connective tissue. (PTCC Grade I)

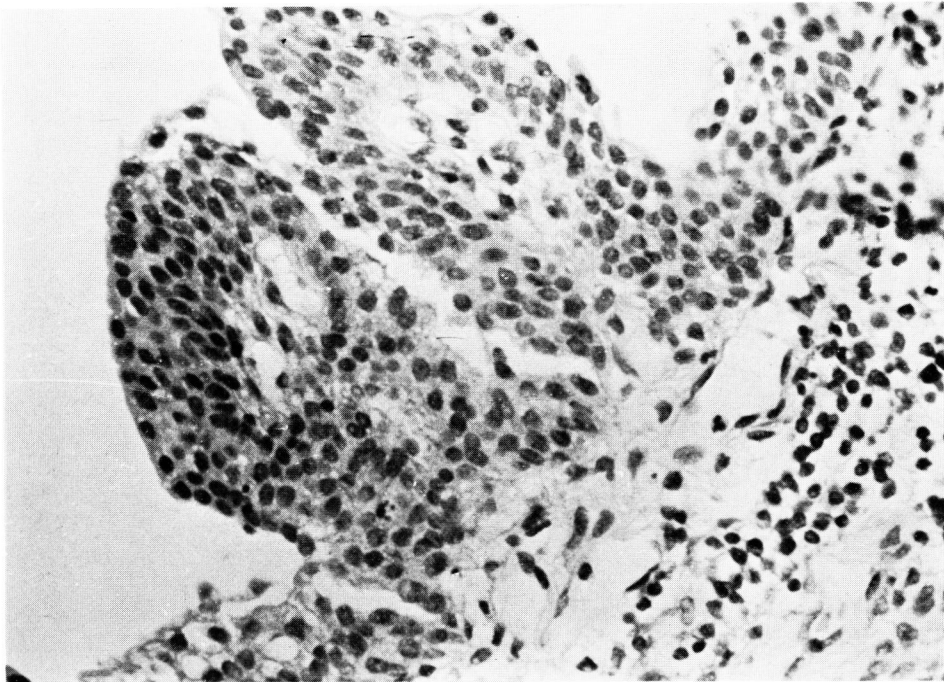


Photo 7. Photomicrograph from the case 4. Before the CQ-treatment. Sections reveal a papillary proliferation of slightly atypical transitional epithelium. The neoplastic cells are supported by slender, vascular connective tissue stroma. No mitotic figure was seen. (PTCC Grade II)

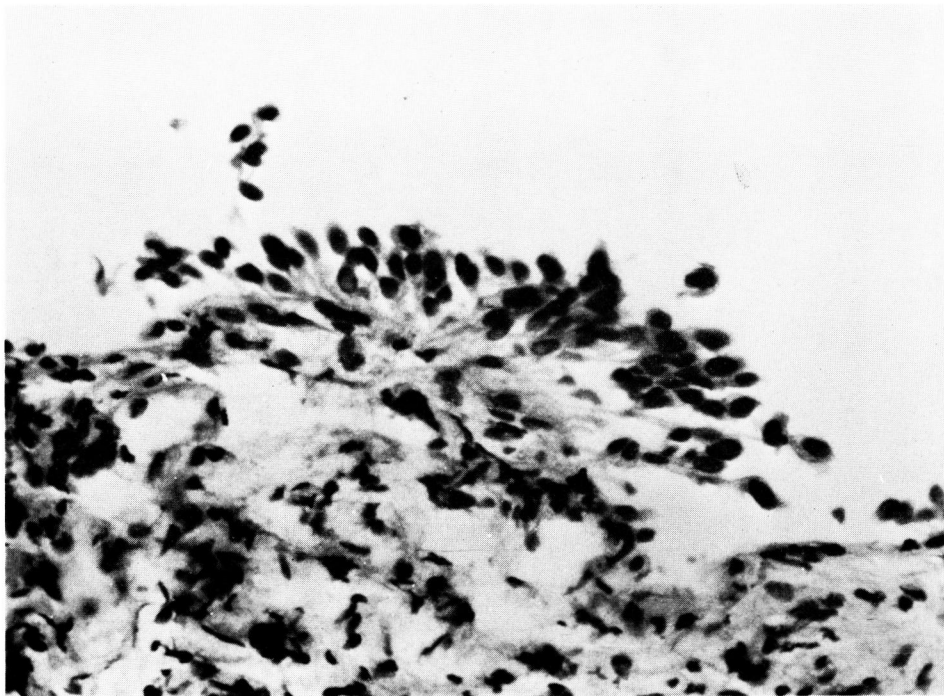


Photo 8 Photomicrograph from the same case of Photo 7. Following the CQ-treatment. Mucosal surface of specimen has been largely eroded. Remaining epithelium consists of slightly atypical transitional epithelium. (PTCC Grade I)



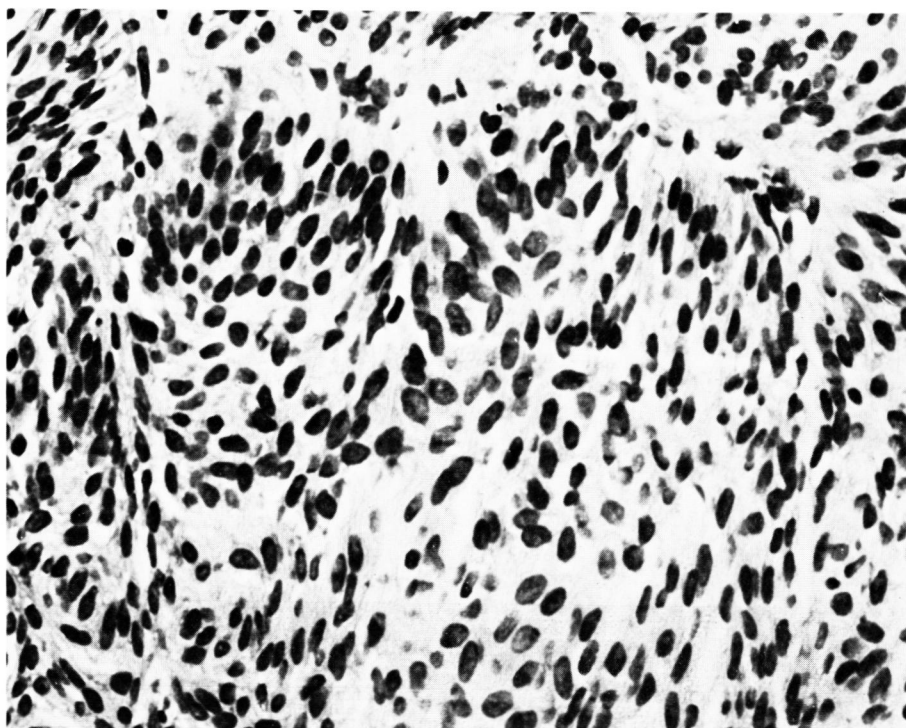


Photo 9. Photomicrograph from the case 5. Before the CQ-treatment. Tumor consists of a papillomatous proliferation of atypical transitional epithelium. (PTCC Grade II)

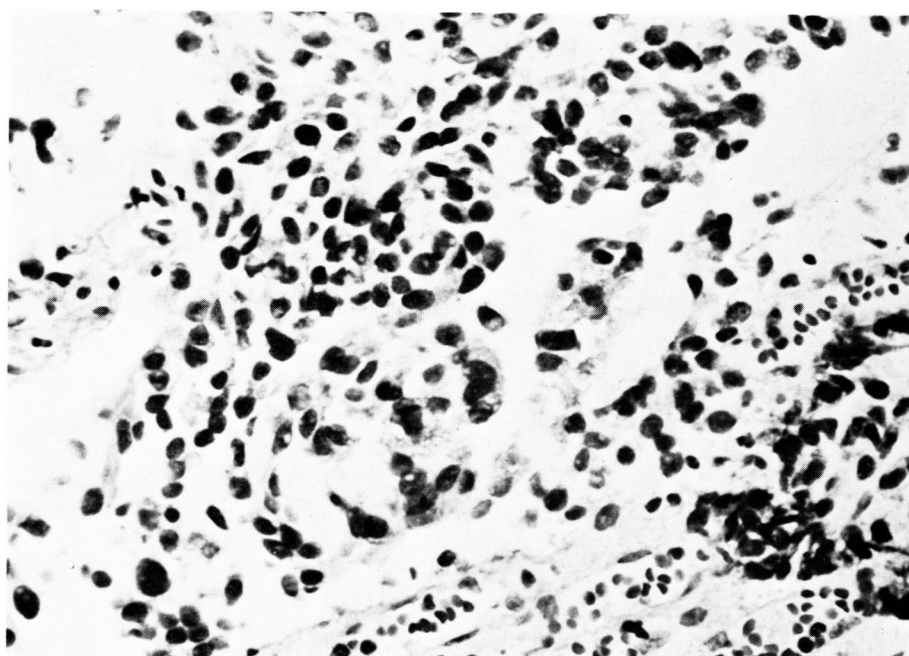


Photo 10. Photomicrograph from the same case of Photo 9. Following the CQ-treatment. Specimen consists of a mass of typical transitional epithelium. No degenerative change was seen. (PTCC Grade II)

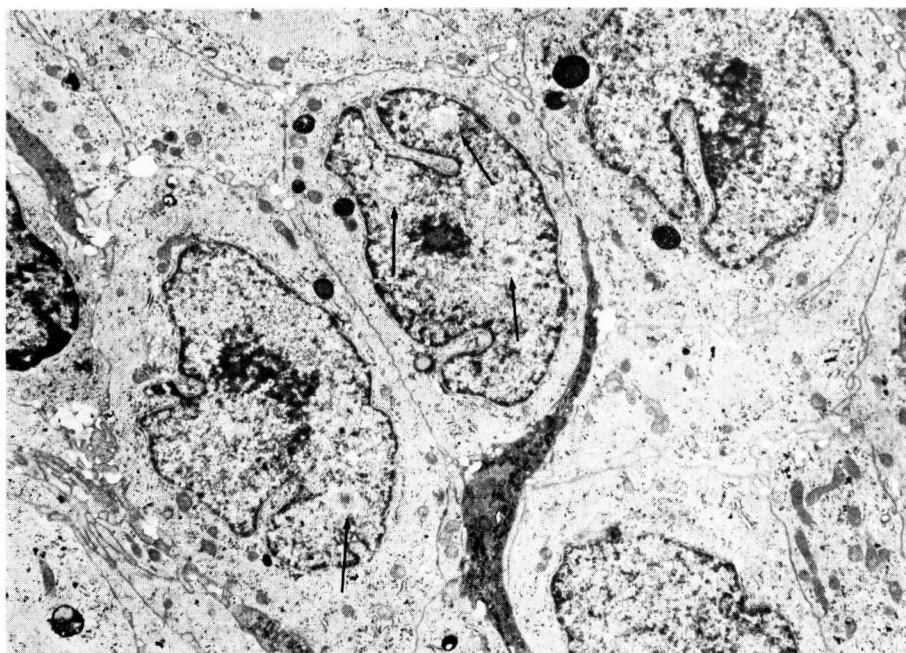


Photo 11. Electron micrograph of the urinary bladder tumor from the case 5. Before the CQ-treatment. Tumor cells contain a number of lysosomes within cytoplasm and their nuclei show the irregular outline with some nuclear bodies (arrows). (x10000)

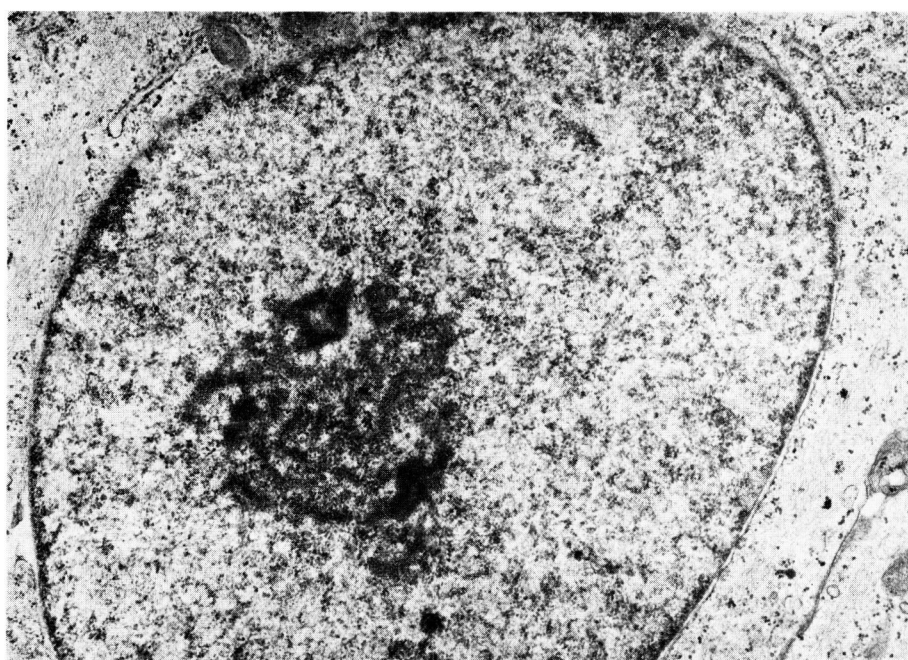


Photo 12. Electron micrograph of the urinary bladder tumor from the same case of Photo 11. Following the CQ-treatment. Nucleus of the tumor cell shows the smooth outline without any pseudonuclear inclusions and nuclear bodies. (x27000)

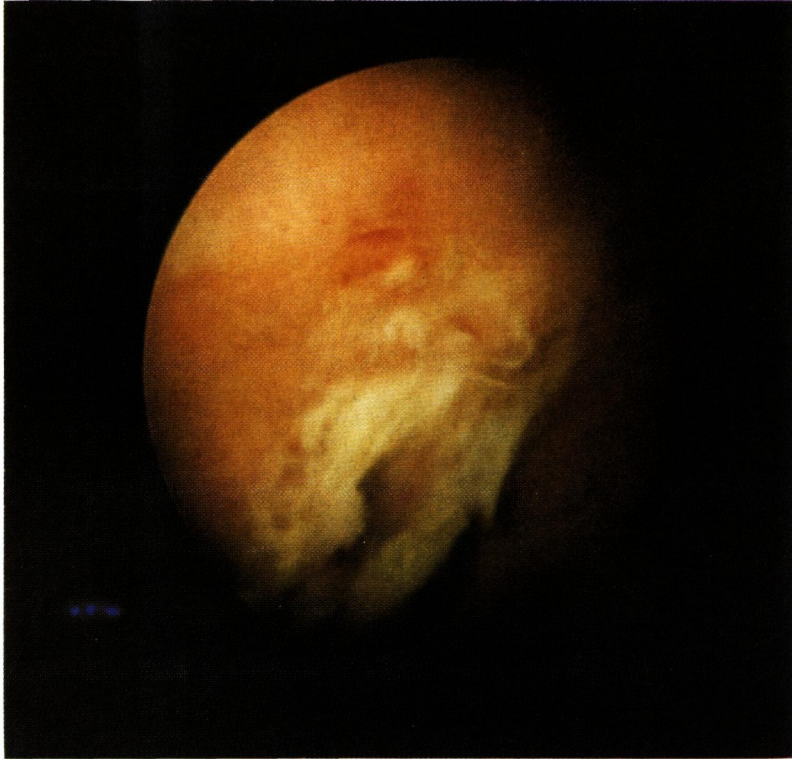


Photo 13.. Cystoscopic photography from the case 6. Before the CQ-treatment. Ulcer with white necrotic coating was seen at the fundus.

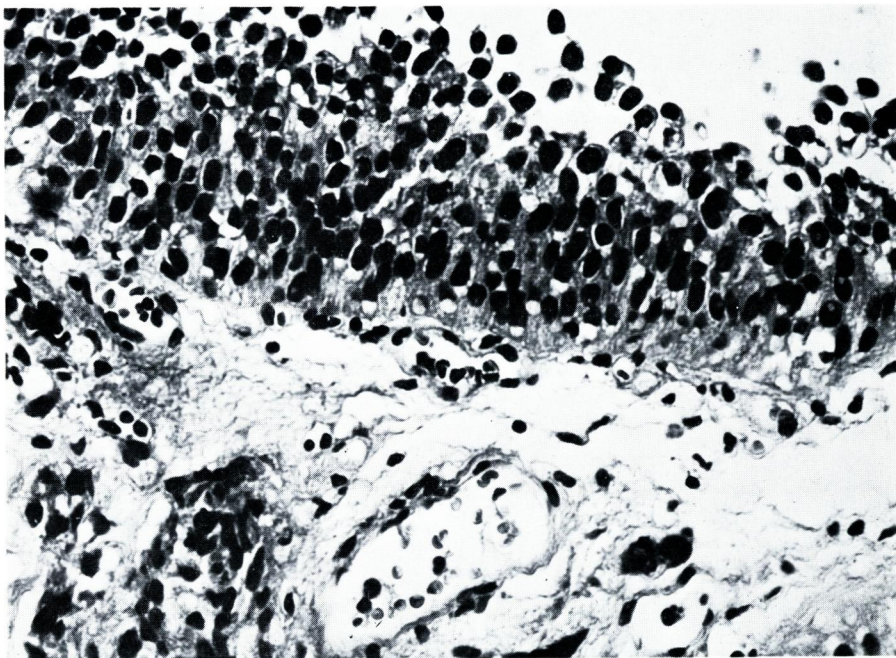


Photo 14. Photomicrograph from the same case of Photo 13. Before the CQ-treatment. Sections reveal an early invasive proliferation of atypical transitional epithelium. Tumor cells with giant bizarre nucleus are occasionally seen. (PTCC Grade IV)



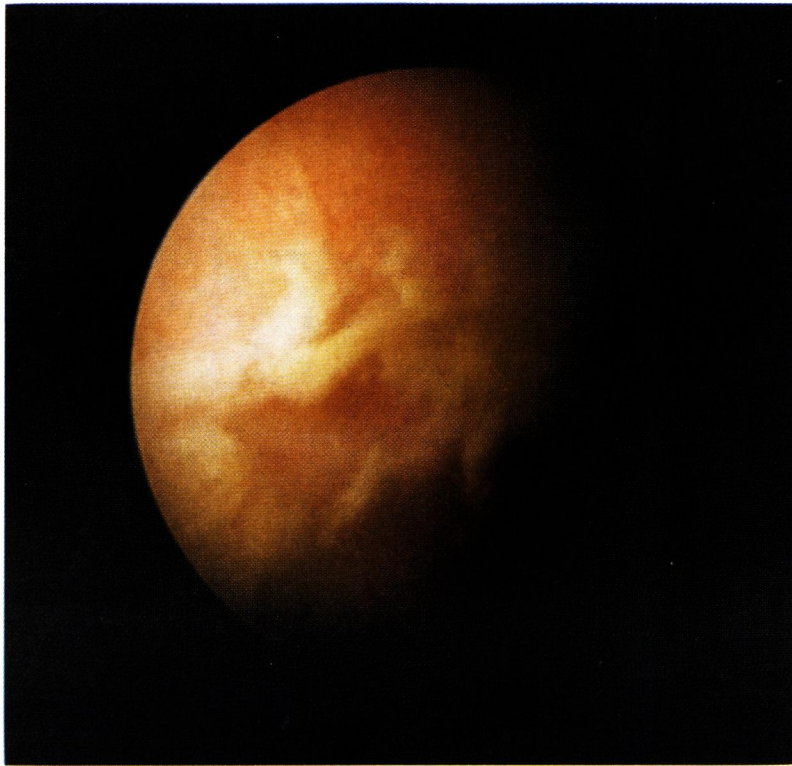


Photo 15. Cystoscopic photography from the same case of Photo 13. Following the CQ-treatment. Same finding as before the treatment was seen.

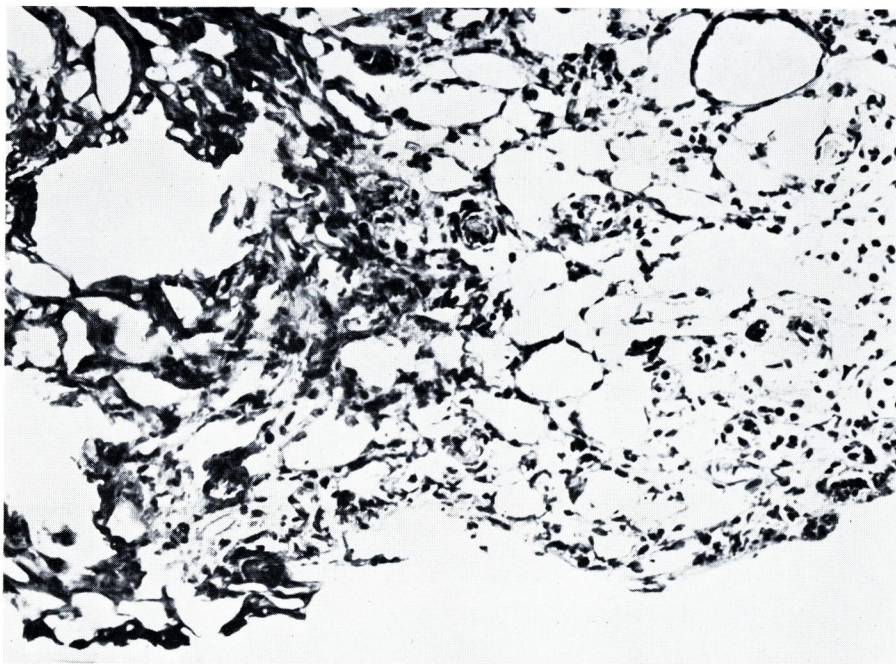


Photo 16. Photomicrograph from the same case of Photo 13. Following the CQ-treatment. The mucous epithelium has been totally eroded. The propria is densely infiltrated with eosinophils, lymphocytes and mononucleated cells. No carcinomatous change was found in this photography.



Photo 17. Electron micrograph of the urinary bladder tumor from the case 6. Before the CQ-treatment. Nucleus of the tumor cell presented very irregular outline with a pseudonuclear inclusion and some pocketings. The chromatin of the nucleus is aggregated markedly to the peripheral portion. (x 27000)

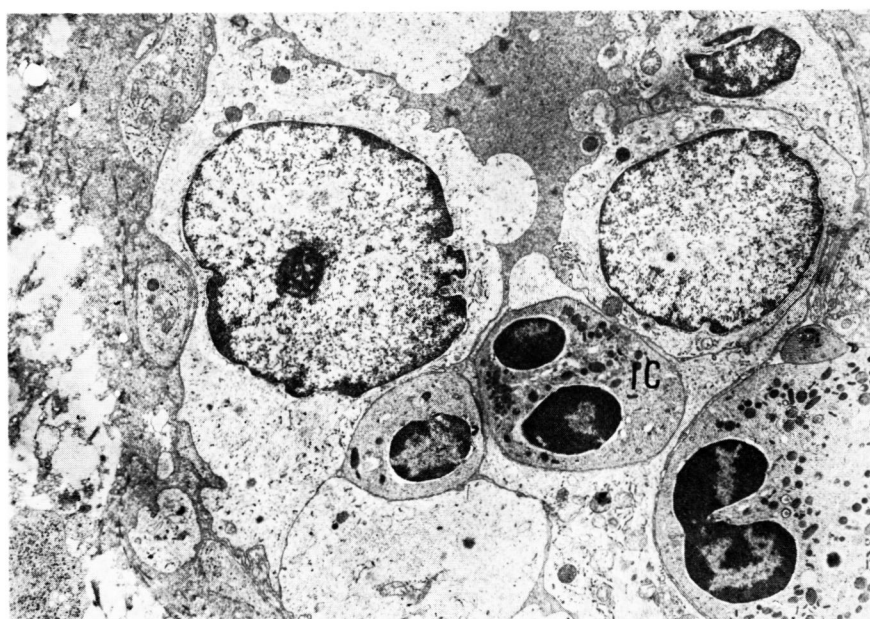


Photo 18. Electron micrograph of the urinary bladder tumor from the same case of Photo 17. Following the CQ-treatment. Nucleus of the tumor cell shows rather smoothed outline without any pseudonuclear inclusions and nuclear pocketings. Some inflammatory cells (IC) are seen between the tumor cells. (x 10000)

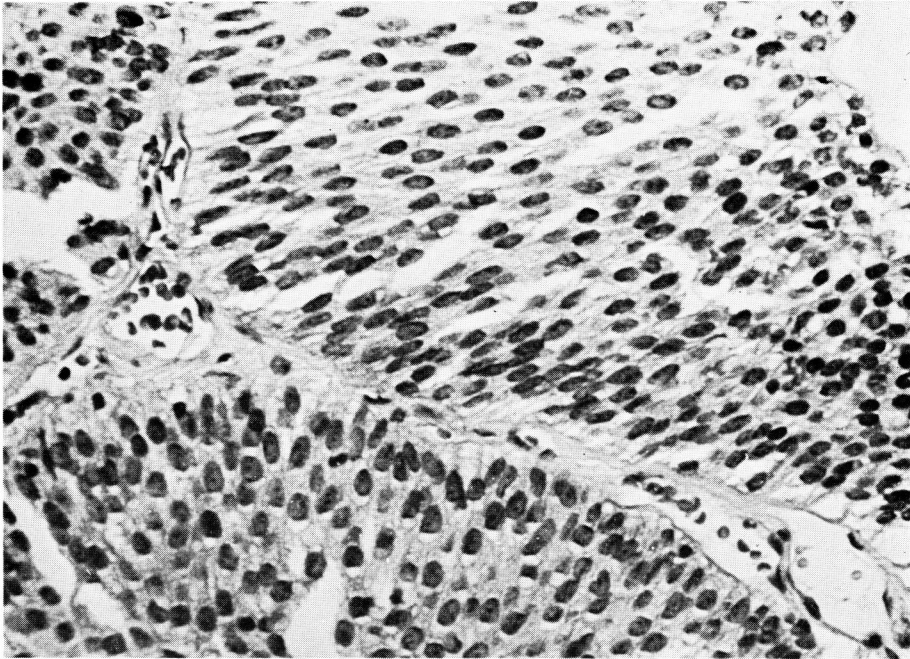


Photo 19. Photomicrograph from the case 7. Before the CQ-treatment. The specimen consists of a papillomatous proliferation of atypical transitional epithelium. The tumor cells show a thick stratification, composed of 10 or more layers of cells, along the finger-like, vascular connective tissue stroma. (PTCC Grade I)

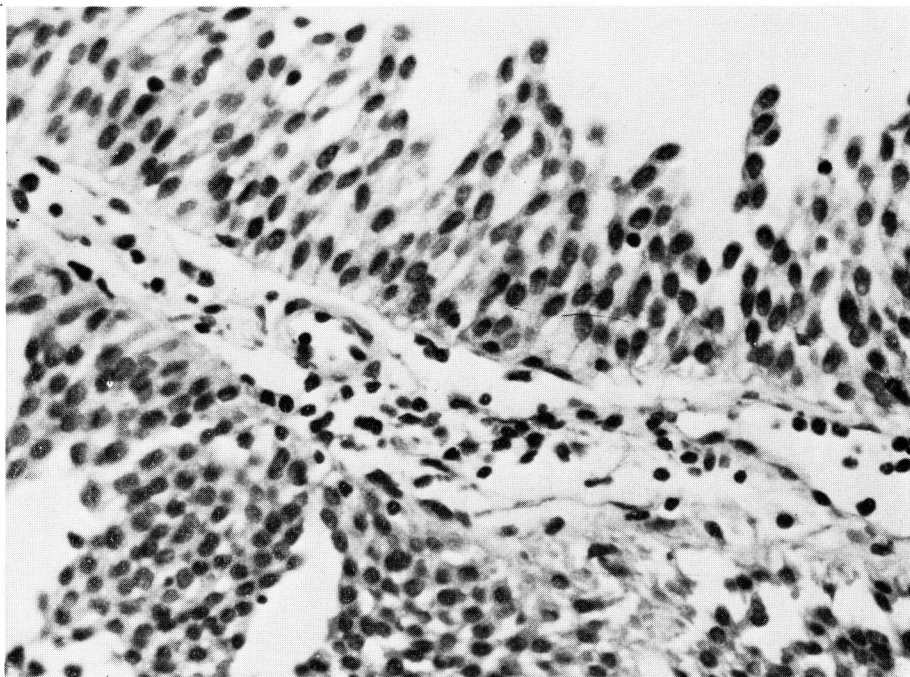


Photo 20. Photomicrograph from the same case of Photo 19. Following the CQ-treatment. Bladder tumor shows a papillomatous proliferation of atypical transitional epithelium. The edematous, vascular stroma contains a moderate number of chronic inflammatory cells. (PTCC Grade I)



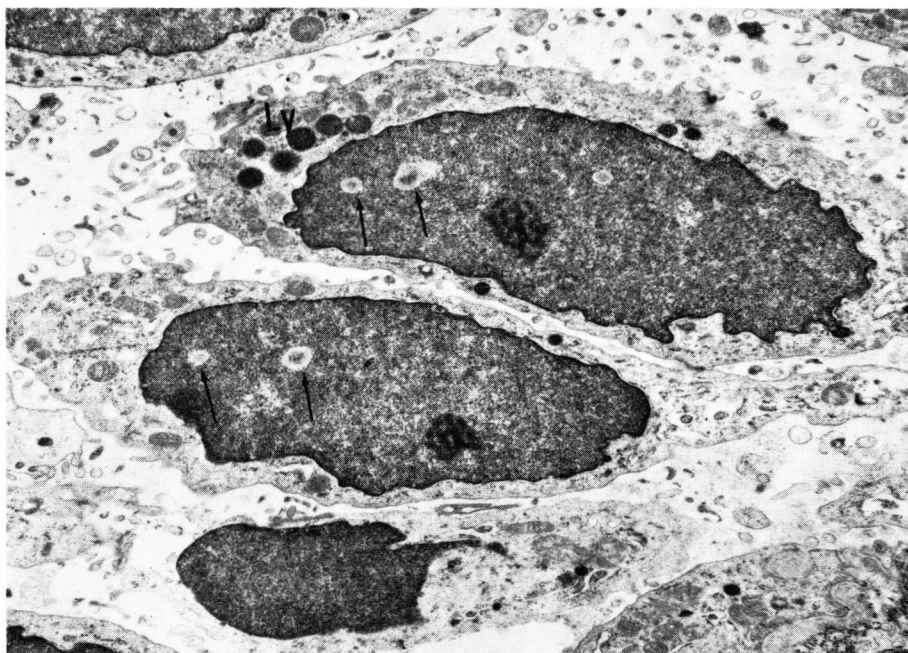


Photo. 21. Electron micrograph from the case 7. Before the CQ-treatment. Tumor cells have picnotic nuclei with irregular outline. They contain a number of nuclear bodies (arrows). (x16000) ly; lysosome

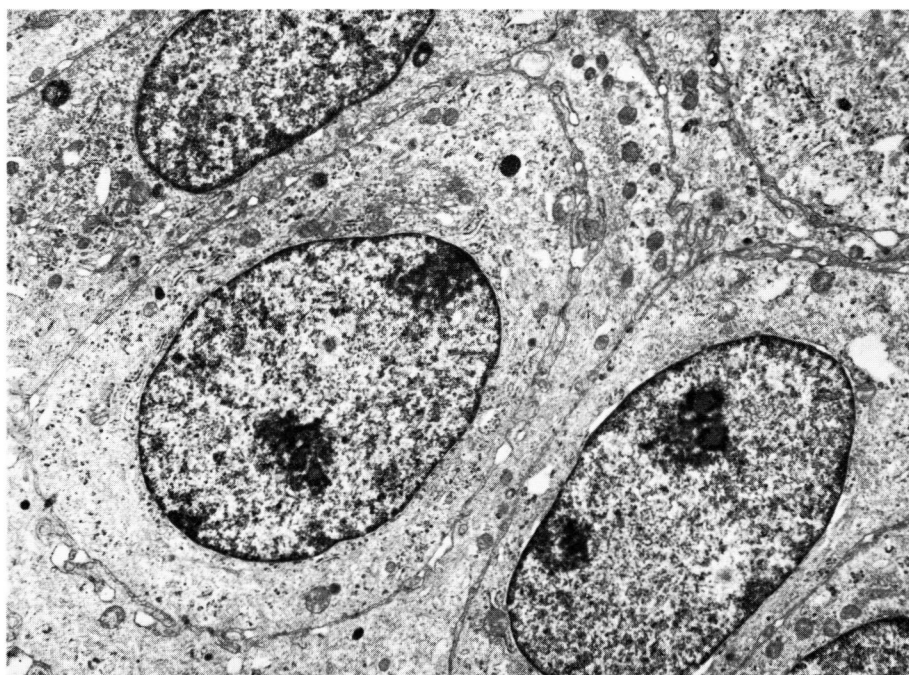


Photo 22. Electron micrograph of the urinary bladder tumor from the same case of Photo 21. Nuclei of the tumor cells show rather smoothed outline without any pseudonuclear inclusions and nuclear pocketings. (x16000)

症例3 柵○馨 男子 70歳 (Fig 5, 6; Photo 5, 6 参照)

症例4 山○重○ 男子 54歳

1975年8月6日排尿痛を主訴として当科を受診した。膀胱鏡で左尿管口直上に母指頭大の有茎性、乳頭状腫瘍1コを認めた (Fig. 7)。このときの生検による病理組織像は腫瘍細胞の核に異型性はあるが、核分裂像はみられない PTCC Grade II であった (Photo 7)。そこで同年8月26日より9月16日まで CQ 100 mg (1クール) 膀注をおこなったところ、9月18日の膀胱鏡検査では腫瘍はほとんど消失していた (Fig. 8)。このときの生検による病理組織像では粘膜上皮は著明に脱落し、軽度の異型性のある移行上皮が認められるのみであった (Photo 8)。以上より効果判定を著効とした。また副作用もなんら認められなかった。残存腫瘍に対して電気焼灼術をおこない、患者は同年10月に退院し、1年5ヵ月現在再発をみていない。

症例5 糟○好○ 男子 72歳

1975年8月28日血尿を主訴として受診した。膀胱鏡で小指頭大、非有茎性乳頭状腫瘍を4コ認めた (Fig. 9)。CQ 注入前の生検像では TCC Grade II であった (Photo 9)。9月18日から10月9日まで CQ 100 mg (1クール) 膀注をおこない、10月14日の膀胱鏡所見では、個々の腫瘍は約50%縮小していた (Fig. 10) がこの時の生検像では注入前と比較してなんら変化はみられなかった (Photo 10)。一方、膀注前の電子顕微鏡所見では、腫瘍細胞は核の表面が不整形化し、核膜の入り組みが多く、また偽核封入体を含むものが多く認められ、仁も巨大で、核内小体や、細胞質の lysosome が多くみられた (Photo 11)。CQ 膀注後の電子顕微鏡所見は、腫瘍細胞の核膜は平滑化し、偽核封入体の減少、核内小体の減少および lysosome の減少などがおもな所見であった (Photo 12)。

副作用は何ら認められなかった。

膀注後の生検時に残存腫瘍に対して電気焼灼をおこない腫瘍の残存のないことを確認し、患者を退院させた。以上より効果判定を有効とした。

症例6 平○博○ 男子 50歳

1976年1月29日血尿を主訴として受診した。膀胱鏡で膀胱底部に白苔を伴った潰瘍を認めた (Photo 13)。膀注前の生検による病理組織像は、腫瘍細胞の核の異型性の強い PTCC Grade IV であった (Photo 14)。3月15日より4月16日まで CQ 100 mg (1クール) 膀注をおこなったが、4月22日の生検時の膀胱鏡所見では注入前となんら変化を認めなかった (Photo 15)。このときの病理組織像では上皮の脱落が著明で炎症性

細胞の浸潤が多くみられたが、腫瘍細胞はみられなかった (Photo 16)。その後、頻回に生検をおこなったが腫瘍細胞が認められず、同じ病理組織所見であった。注入前の電子顕微鏡所見では、核膜の不整形化、多数の偽核封入体の出現、核分裂、多数の核内小体の出現などがみられた (Photo 17)。注入後、腫瘍部と思われる部位の電子顕微鏡所見は、核膜が平滑化し、仁の濃縮傾向、偽核封入体の減少などの所見がみられた (Photo 18)。

その後、4月27日に水圧療法をおこない、6月9日残存腫瘍部の電気焼灼をおこない退院させた。

以上より効果判定を不能とした。

症例7 阪○六○ 男子 59歳

1976年4月15日血尿を主訴として受診した。膀胱鏡で右尿管口近部に小指頭大、有茎性乳頭状腫瘍1コを認めた (Fig. 11)。CQ 膀注前の生検による病理組織像は PTCC Grade I であった (Photo 19)。1976年5月11日より6月22日まで CQ 100mg (1クール) 膀注をおこなったが膀胱鏡では腫瘍には変化がみられず (Fig. 12)、生検による病理組織像でも変化はなく、無効とした (Photo 20)。一方、電子顕微鏡による観察では、膀注前は腫瘍細胞の核のクロマチン減少と明調化、および細胞質に多数の lysosome を認めた (Photo 21)。膀注後では、核は正常細胞に近い性状を示し、細胞質の lysosome も減少がみられた (Photo 22)。

なお副作用はなんらみられなかった。残存腫瘍部を経尿道的に切除し、患者を退院させた。

## 考 察

カルボコンはエチレンイミノキノン系のアルキル化剤で、分子量が 321.34 であり、動物実験においてシクロホスファミド、トリアジコンおよびマイトマイシンCに匹敵する抗腫瘍効果が認められ、臨床的には肺癌、慢性骨髄性白血病にすぐれた効果があるとされている<sup>8)</sup>。

抗癌剤の膀胱内注入療法は Semple<sup>3)</sup> が podophilin を4例の乳頭腫に使用したのが最初で、それ以来外国においてはおもに thio-TEPA を、本邦においてはおもにマイトマイシン C (MMC) を用いておこなっている。

膀胱粘膜よりの薬剤の吸収については、Yeates<sup>1)</sup> より引用によれば、分子量が 200 以下の場合には薬剤の吸収があると報告されている。CQ は前述したごとく分子量が 321.34 であり、膀胱粘膜よりの吸収がないと思われるが、土田<sup>4)</sup> によれば CQ 膀注療法を施行した7例中2例の血液中の白血球減少を認めたとの

報告もあるように、血中へのある程度の移行があるかも知れない。われわれの7例では1例も白血球減少を認めなかった。

CQの膀胱内注入療法の効果については、土田ら<sup>4)</sup>によれば7例中著効2例、有効2例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例で、thio-TEPA、MMCとは同程度の効果が期待しうると報告されている。今回のわれわれの7例では著効2例、有効3例、無効1例、判定不能1例であり、土田らの結果とほぼ同じであった。

CQの膀胱刺激症状については、われわれの7例中1例に頻尿を認めただけであり、また土田らは7例中2例に認めたと報告しているに過ぎず、他の薬剤に比較すればむしろ膀胱粘膜の刺激は少ない(富山<sup>5)</sup>、小川<sup>6)</sup>、新島ら<sup>7)</sup>)。

CQ膀胱内注入療法に対する病理組織学的検討では、壊死組織が出現したのは7例中1例であり、腫瘍上皮の脱落や変性を認めたのは3例であって(いずれもPTCC Grade I~II)、CQ膀胱内注入療法は表在性のlow gradeの膀胱腫瘍に対しては効果があると考えられる。

CQによる癌細胞の変化については、BDFマウスにL-1210細胞 $10^4$ 個を静脈内移植し、移植7日後にCQ 2.0 mg/kgを静脈内に投与、以後経時的に肝の組織切片を作成し、形態学的な変化を電子顕微鏡で観察した報告<sup>8)</sup>によれば、CQ投与により肝細胞内のlysosome様顆粒の増加、次いで細胞の多核化、さらに核の突起形成が主たるもので、これはCQの核DNAに対する作用が顕著であるためと考えられている。安澄<sup>9)</sup>によれば舌癌のプレオマイシン投与後の電子顕微鏡的所見では、腫瘍細胞の核の仁は膨大し、多数の核内小体が出現し、また細胞質中に多量のlysosomeが出現することが注目すべき所見であったとしている。今回われわれの研究において膀胱腫瘍に対してDNA膀胱前後に電子顕微鏡的観察をおこなったところ、CG膀胱後の腫瘍細胞においては核膜の平滑化、核内小体の減少、核濃縮傾向の減少およびlysosome顆粒の減少などがあり、腫瘍細胞がCQ投与により良性化するような傾向を示した。われわれのCQ膀

注後の電子顕微鏡的所見ではこれら前二者の報告と著しく異なっており、興味深いところであるが、現在のこの差について言及しうる材料がないので今後さらに検討を加えてゆく予定である。

## 結 語

7例の膀胱腫瘍患者(いずれも病理組織学的に移行上皮癌)に対してCQ 100 mgを膀胱内に注入し、その効果をみるために注入前後に膀胱鏡検査をおこなうとともに、腫瘍の一部を経尿道的に採取し、病理組織学的、電子顕微鏡的観察をおこない次の結果を得た。

1) CQ膀胱内注入療法の効果は著効2例、有効3例、無効1例、判定不能1例であった。

2) 病理組織学的検討では、CQ膀胱後壊死組織に陥っていたのは1例で、腫瘍上皮の脱落や変性を認めたのは3例であった。

3) 電子顕微鏡的観察は、膀胱後、腫瘍細胞の核膜の平滑化、およびlysosome顆粒の減少など、CQ投与により腫瘍細胞が良性化するような結果がえられた。この意義については現在のところ不明であるので、今後さらに検討してゆきたい。

なおこの要旨は第114回東海泌尿器科学会で口演発表した。

## 文 献

- 1) 三品輝男・都田慶一・渡辺康介・荒木博孝・渡辺 決：日泌尿会誌，67：911，1976。
- 2) Broders, A. C., Ann. Surg., 75: 574, 1922.
- 3) Semple, J. E.: Brit. Med. J., 1: 1235, 1948.
- 4) 土田正義・熊谷郁太郎：泌尿紀要，22: 263, 1976.
- 5) 富山哲郎：日泌尿会誌，63: 497, 1972.
- 6) 小川秀弥：日泌尿誌会，60: 717, 1969.
- 7) 新島端夫・松村陽右・近藤捷嘉・片山泰弘・尾崎雄治郎：泌尿紀要，21: 233, 1975.
- 8) エスキノン文献集，(三共 K.K) No. 1, p. 15, 1975.
- 9) 安澄権八郎：細胞，6: 2, 1974.

(1977年8月5日迅速掲載受付)